

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037795 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/46

Trostberg (DE). MOSER, Wolfgang [DE/DE]; Carosiedlung 2, 83308 Trostberg (DE). KRAMMER, Doris [DE/DE]; Mühlweg 6, 83376 Truchtlaching (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011844

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2003 (24.10.2003)

(74) Anwälte: WEICKMANN, Franz, Albert usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
102 49 946.2 26. Oktober 2002 (26.10.2002) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEGUSSA AG [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, 83308 Trostberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBER, Sylvia [DE/DE]; Jägerweg 11, 83308 Trostberg (DE). GÜTHNER, Thomas [DE/DE]; Graf-Rapoto-Strasse 2, 83308

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2-AMINO-4-CHLORO-6-ALKOXYPYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-AMINO-4-CHLOR-6-ALKOXYPYRIMIDINEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 2-amino-4-chloro-6-alkoxypyrimidines by reacting 2-amino-4,6-dichloropyrimidine with an alkali alcoholate or a mixture of alkali hydroxides and an alcohol in a polar aprotic solvent (mixture), whereupon the solvent is distilled off to > 30 percent and the product is precipitated by adding water during or following the distillation process. The inventive method, in which especially acetone is used as a polar aprotic solvent and which can be carried out at temperatures between 5 and 60 °C, allows 2-amino-4-chloro-6-alkoxypyrimidines and above all 2-amino-4-chloro-6-methoxypyrimidine to be produced in a particularly economical and environmentally friendly manner while obtaining high yields and a very distinctive purity.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen durch Umsetzung des 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidins mit einem Alkalialkoholat oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol, bei dem die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel(-gemisch) erfolgt, das Lösemittel anschliessend zu >30% abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird. Mit diesem Verfahren, bei dem als polares aprotisches Lösemittel insbesondere Aceton eingesetzt wird und das bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C ausgeführt werden kann, lassen sich 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und vor allem das 2-Amino-4-chlor-6-methoxypyrimidin auf besonders wirtschaftliche und umweltschonende Weise in hohen Ausbeuten und bei gleichzeitig sehr ausgeprägter Reinheit herstellen.

WO 2004/037795 A1

10/528959

- 1 -

DT01 Rec'd PCT/PTC 22 MAR 2005

**Verfahren zur Herstellung von
2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen**

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen.

5

2-Amino-4-chlor-6-methoxypyrimidin (ACMP) ist ein wichtiges Intermediat bei der Synthese hochaktiver Herbizide sowie verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe. Meist wird ACMP mit Sulfonylisocyanaten oder Sulfonylcarbamidsäurephenylestern umgesetzt und findet sich deshalb auch in zahlreichen Sulfonylharnstoffherbizid-Derivaten wieder (z. B. DE-PS 43 04 864, EP-A 246 984, BR 8303322, CN 1277195, CN 1171197, DE-OS 197 07 580, US 5,723,409, DE-PS 43 41 454, EP-A 464 838, US 4,699,647, EP-B 238 070, EP-B 232 067, US 4,656,273, EP-A 156 521, EP-A 161 905, DE-OS 31 51 450). Auch in Pharmawirkstoffen wird ACMP als Zwischenprodukt eingesetzt; so z. B. in Diabetes- (vgl. WO 01/36 416) oder Antikrebs-Medikamenten (Zhenghou Daxue, Ziran Kexueban (2000), 32 (2), 87-88). Die Verwendung von 2-Amino-4-chlor-6-ethoxypyrimidin ist beispielsweise im Zusammenhang mit der Synthese von Herbiziden beschrieben (EP-A 101 308, JP 62111982, Huaxue Shiji (1999) 21 (2), 73-75) und 2-Amino-4-chlor-6-n-propoxypyrimidin wird z.B. als Zwischenprodukt bei der Synthese von Pharmawirkstoffen eingesetzt (J. Chem. Med. (1986 19 (5) 676-81).

Aus der Literatur sind bereits einige Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-methoxy-pyrimidin bekannt. Üblicherweise wird dabei das technisch verfügbare 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin (ADCP) mit Natriummethylat (Rose et al., J. Chem. Soc, 1946, 81, 84) oder Methanol und Natriumhydroxid bzw. Kaliumhydroxid oder aber Kaliumcarbonat in Methanol als Lösemittel umgesetzt (Kitani et al., Nippon Kagaku Zasshi, 74, 1953, 624). Allerdings

25

- 2 -

verbleiben regelmäßig bei den bekannten Umsetzungsmethoden von ADCP in Methanol oder anderen Lösemitteln mit Methylat bzw. mit Natrium- oder Kaliumhydroxid und Methanol zwischen 4 und 6 Gew.-% des Eduktes im Produkt, die erst durch aufwendige Reinigungsschritte wie Umkristallisation
5 oder Destillation entfernt werden müssen und die somit zu einer Verringerung der Ausbeuten führen. So werden mit den bekannten Verfahren lediglich Ausbeuten von ca. 70 % erzielt.

In ähnlicher Weise verläuft die Umsetzung von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin
10 mit Natriumethylat (J.Chem.Soc., 1946, 81, 84) oder -propylat (J. Med. Chem, 29, 5, 1986, 676-681) beziehungsweise die Umsetzung mit Kaliumhydroxid und Ethanol (Nippon Kagaku Zasshi, 74, 1953, 624; Chem. Abstr. 1954, 13693) zum entsprechenden 2-Amino-4-chlor-6-ethoxy- bzw. propoxypyrimidin. Auch mit diesen Verfahren sind jedoch keine
15 zufriedenstellenden Ausbeuten möglich.

ACMP kann auch ausgehend vom N-Cyano-cyanoacetimido-methylester durch Umsetzung mit einem Halogenwasserstoff hergestellt werden (vgl. JP 01016770). Die Ausbeute liegt bei diesem Verfahren jedoch bei nur
20 60 %.

Auch die Umsetzung von 2,4-Dichlor-6-methoxy-pyrimidin mit Ammoniak ist bekannt (Gabriel et al., Chem. Ber., 36, 1903, 3383). Problematisch hierbei ist jedoch einerseits die mangelnde Selektivität der Reaktion und
25 andererseits die ungenügende Verfügbarkeit des Rohstoffs.

Es hat sich gezeigt, dass 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und speziell das ACMP mit den bisher bekannten Verfahren nicht in der erforderlichen Reinheit unter wirtschaftlichen Bedingungen hergestellt werden können. Für
30 die vorliegende Erfindung hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine durch Umsetzung mit einem Alkalialkoholat oder einem

- 3 -

Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol hergestellt werden können, ohne dass dabei störende Mengen von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin als Edukt im Produkt verbleiben.

5 Gelöst wurde diese Aufgabe durch das erfindungsgemäße Verfahren, bei dem die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel oder Lösemittelgemisch erfolgt, das Lösemittel oder Lösemittelgemisch anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird.

10

Überraschend hat sich beim erfindungsgemäßen Verfahren gezeigt, dass 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine aus 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin in einer Reinheit von > 98 % und mit ADCP-Gehalten von < 0,2 Gew.-% in wirtschaftlicher und umweltschonender Weise erhalten werden, wobei die
15 angestrebten Produkte regelmäßig in Ausbeuten > 95 % anfallen.

Es hat sich als günstig erwiesen, als die obligatorische Alkohol-Komponente ein C₁-C₄-Alkohol und ganz besonders bevorzugt Methanol einzusetzen, wodurch insbesondere das bekannte ACMP erhalten wird.

20

Erfindungsgemäß wird das ADCP und das entsprechende Alkalialkoholat in einem bevorzugten Molverhältnis von 1 : 1 bis 1,5 und besonders bevorzugt von 1 : 1,05 bis 1,10 eingesetzt.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in einem polaren aprotischen Lösemittel(-Gemisch) durchgeführt, es ist aber innerhalb dieses Rahmens keinesfalls auf spezielle Lösemittel beschränkt. Aus der Reihe der polaren aprotischen Lösemittel haben sich solche als besonders geeignet erwiesen, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Ketone, Amide oder Nitrile und
30 besonders bevorzugt werden Aceton, Methylethylketon, Dimethylimidazolidinon, Cyclohexanon, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril und/oder deren Mischungen verwendet.

- 4 -

Aceton kann dabei aufgrund seiner bekanntlich geringen Toxizität und der einfachen Aufarbeitung der entstehenden Mutterlauge als besonders bevorzugtes Lösemittel angesehen werden.

- 5 Die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C und besonders bevorzugt zwischen 15 und 40 °C ergibt eine besonders gute Selektivität des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die für das Produkt notwendige Selektivität der Reaktion wird dabei vor allem
10 durch Umsetzung bei niedrigen Temperaturen unter etwa 20 °C und eine Limitierung des Alkoholats bzw. des Gemisches Alkalihydroxid/Alkohol erreicht. 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin wird dabei in der Regel im Lösemittel vorgelegt und anschließend wird das Alkoholat, beispielsweise Metholat, bzw. das Alkalihydroxid und der Alkohol, beispielsweise Methanol, zudosiert.

15

Für die anschließende Reaktionsphase sieht die Erfindung vor, das Gemisch nach der Zugabe der Reaktanden auf eine höhere Temperatur zu erwärmen, besonders bevorzugt auf Temperaturen zwischen 20 und 60 °C und insbesondere auf Temperaturen zwischen 25 und 45 °C. Damit kann die
20 Reaktion, falls erforderlich, nach beendeter Zugabe und Nachreaktionszeit vervollständigt werden.

Anschließend wird im erfindungsgemäßen Verfahren das Lösemittel zu
> 30 % abzudestilliert, wobei es als bevorzugt anzusehen ist, das Lösemittel
25 zu mehr als etwa 50 % und besonders bevorzugt zu etwa 75 bis 95 % abzudestillieren. Mit diesem Destillationsschritt wird nicht nur das Lösemittel überwiegend entfernt, sondern vorteilhafterweise wird auch in der Regel überschüssiger Alkohol entfernt, was zusätzlich die Ausbeute verbessert.

30 Das Destillat kann problemlos recycelt werden, wodurch die beim erfindungsgemäßen Verfahren anfallende Abfallmenge vorteilhafterweise äußerst gering ist.

Anschließend wird das Produkt entsprechend der vorliegenden Erfindung durch Zugabe von Wasser ausgefällt. Die Wasserzugabe kann dabei in Form mehrerer Portionen bereits während der Destillation durchgeführt werden
5 oder nach dem Destillationsschritt, was die Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

Erfindungsgemäß wird die Vorgehensweise der portionsweisen Zugabe während der Destillation bevorzugt, da auf diese Weise mehr Lösemittel
10 abdestilliert werden kann und dadurch höhere Ausbeuten erreicht werden können.

Das bei der Reaktion entstandene Salz kann entweder abgetrennt werden, beispielsweise durch Filtration vor der Wasserzugabe aus dem polaren
15 aprotischen Lösemittel (Aceton), und/oder das Salz kann durch die Zugabe von Wasser in der Mutterlauge gelöst werden, was erfindungsgemäß bevorzugt ist. Das Produkt selbst wird üblicherweise durch Filtration isoliert und nach dem Waschen mit Wasser anschließend im Vakuum getrocknet.

20 Zusätzlich kann erfindungsgemäß, je nach Qualität des eingesetzten Rohstoffes 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin, ein Reinigungsschritt mit Aktivkohle durchgeführt werden. Die Zugabe erfolgt nach der Reaktion und bevorzugt vor und/oder während der Destillation und es wird bevorzugt zusätzlich etwa eine weitere Stunde unter den Bedingungen der
25 Nachreaktion, also beispielsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C, gerührt. In diesem Fall wird die Aktivkohle anschließend noch vor der Destillation gemeinsam mit dem Salz abfiltriert, wodurch vorteilhafterweise alle Verunreinigungen aus dem Rohstoff, insbesondere gefärbte Verbindungen oder andere störende Nebenprodukte, z. B. 2-Amino-4-
30 methoxy-6-(4',6'-dimethoxypyrimidin-2'-ylamino)pyrimidin, annähernd vollständig abgetrennt werden. Durch diesen Aktivkohle-Reinigungsschritt

kann ein rein weißes Produkt erhalten werden, was dessen Qualität zusätzlich belegt.

5 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und insbesondere das ACMP auf besonders wirtschaftliche und umweltschonende Weise in hohen Ausbeuten und bei gleichzeitig sehr ausgeprägter Reinheit erhalten.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen durch Umsetzung des 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidins mit einem Alkalialkoholat oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol, bei dem die Umsetzung in einem polaren aprotischen Lösemittel(-gemisch) erfolgt, das Lösemittel anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt durch Zugabe von
15 Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt wird. Mit diesem Verfahren, bei dem als polares aprotisches Lösemittel insbesondere Aceton eingesetzt wird und das bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C ausgeführt werden kann, lassen sich 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidine und vor allem das 2-Amino-4-chlor-6-methoxypyrimidin auf besonders wirtschaftliche und
20 umweltschonende Weise in hohen Ausbeuten und bei gleichzeitig sehr ausgeprägter Reinheit herstellen.

Die nachfolgenden Beispiele belegen diese Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens.

25

Beispiele

Beispiel 1 (Erfindung)

30 1 000 ml Aceton wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann wurden 32,8 g ADCP 97,6 % (195 mmol) eingetragen. Die Temperatur der Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann wurden innerhalb von ca.

- 7 -

3,5 Stunden 37,44 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,208 mol) bei 17 °C zugetropft. 1 Stunde wurde bei dieser Temperatur nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Zur noch warmen Suspension wurden 0,8 g Aktivkohle gegeben und ca. 1 Stunde gerührt. Anschließend wurden die Aktivkohle sowie das entstandene Natriumchlorid abfiltriert. Vom Filtrat wurden im Vakuum 700 ml Aceton abdestilliert und der Destillationsrückstand wurde anschließend mit 500 ml Wasser versetzt. Nach dem Abkühlen auf 7 °C wurde das Produkt abfiltriert und einmal mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 50 °C verblieben 29,67 g ACMP (Ausbeute 95,3 %, Reinheit 99,3 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC; Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

Beispiel 2 (Erfindung)

1 000 ml Aceton wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann wurden 32,8 g ADCP 97,6 % (195 mmol) eingetragen. Die Temperatur der Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann wurden innerhalb von 3,5 Stunden 37,44 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,208 mol) bei 17 °C zugetropft. Die gelbe Suspension wurde noch 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Anschließend wurden im Vakuum bis 43 °C 500 ml Aceton von der Suspension abdestilliert, während der Destillation wurden portionsweise 600 ml Wasser zugegeben und weiter destilliert. Nach dem Abkühlen auf 7 °C wurde das Produkt abfiltriert und zweimal mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen verblieben 30,09 g ACMP (Ausbeute 96,7 %, Reinheit 99,8 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC; Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

Beispiel 3 (Erfindung)

250 ml Dimethylformiat wurden im Reaktionsbehälter vorgelegt und dann
5 wurden 41 g ADCP 97,6 % (244 mmol) eingetragen. Die Temperatur der
Suspension wurde auf 17 °C eingestellt und dann wurden innerhalb von 3,5
Stunden 46,8 g Natrium-Methylat-Lösung 30 %ig (0,260 mol) bei 17 °C
zugetropft. Die Suspension wurde noch 1 Stunde bei dieser Temperatur
nachgerührt und dann für zwei Stunden auf 30 °C aufgeheizt. Dann wurde 1
10 g Aktivkohle zum Ansatz gegeben und 1 h bei 30 °C weitergerührt. Nach der
Filtration wurden 500 ml Wasser zum Filtrat gegeben und auf 7 °C abgekühlt.
Anschließend wurde das Produkt abfiltriert und zweimal mit 50 ml Wasser
nachgewaschen. Nach dem Trocknen verblieben 36,84 g ACMP (Ausbeute
94,6 %, Reinheit 97,10 % im Vergleich zum externen Standard über HPLC;
15 Restgehalt ADCP < 0,2 Gew.-%).

Beispiel 4 (Vergleich)

500 ml Methanol wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur wurden 82 g
20 ADCP und Kaliumcarbonat eingetragen. Das Gemisch wurde erhitzt und 2 h
unter Rückfluss gekocht, wodurch die Reaktionssuspension dünnflüssiger
wurde. Nach dem Abkühlen wurden 370 ml Methanol abdestilliert und 250 ml
Wasser zum Rückstand gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei
Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert und dreimal mit je 75 ml
25 Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum verblieben 75,82 g
Produkt (95 % der Theorie, Gehalt ACMP 93,5 % gemäß HPLC, im
Vergleich zum externen Standard; Restgehalt ADCP 4,5 Gew.-%).

Beispiel 5 (Vergleich)

- 500 ml Methanol und 82 g ADCP wurden vorgelegt und auf 17 °C gekühlt.
- 5 Dann wurden innerhalb von 3,5 h 90 g (0,5 mol) Natriummethylat-Lösung (30 %) zudosiert, anschließend wurde das Gemisch erhitzt und zur Vervollständigung der Reaktion 1 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 495 ml Methanol abdestilliert und 250 ml Wasser zum Rückstand gegeben. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das
- 10 Produkt abfiltriert und dreimal mit je 75 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum verblieben 77,31 g Produkt (97 % der Theorie; Gehalt ACMP 94,5 % gemäß HPLC im Vergleich zum externen Standard; Restgehalt ADCP 4,2 Gew.-%).

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-4-chlor-6-alkoxypyrimidinen durch
5 Umsetzung des 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidins mit einem Alkalialkoholat
oder einem Gemisch von Alkalihydroxiden und einem Alkohol, dadurch
gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem polaren aprotischen
Lösemittel oder Lösemittelgemisch erfolgt, das Lösemittel oder
10 Lösemittelgemisch anschließend zu > 30 % abdestilliert und das Produkt
durch Zugabe von Wasser während oder nach der Destillation ausgefällt
wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Alkohol-
Komponente ein C₁-C₄-Alkohol, insbesondere Methanol eingesetzt wird.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass das Molverhältnis von 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin und dem
Alkalialkoholat 1 : 1 bis 1,5 und besonders bevorzugt 1 : 1,05 bis 1,10
beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
dass das polare aprotische Lösemittel ausgewählt wird aus der Gruppe
bestehend aus Ketonen, Amiden oder Nitrilen und insbesondere aus der
Gruppe bestehend aus Aceton, Methylethylketon, Dimethylimidazolidinon,
25 Cyclohexanon, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril und
deren Mischungen.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
dass die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 5 und 60 °C und
30 besonders bevorzugt zwischen 15 und 40 °C erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Gemisch nach der Zugabe der Reaktanden auf eine höhere Temperatur erwärmt wird, besonders bevorzugt auf Temperaturen zwischen 20 und 60 °C und insbesondere zwischen 25 und 45 °C.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittel zu mehr als 50 % und besonders bevorzugt zu 75 bis 95 % abdestilliert wird.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch vor oder/und während der Destillation Aktivkohle zugesetzt wird.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass entstandene Salze abgetrennt oder/und durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

P 03/11844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TRANTOLO ET AL: "Inhibitors of Bacillus subtilis DNA Polymerase III. Influence of Modifications in the Pyrimidine Ring of Anilino- and (Benzylamino)pyrimidines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 5, 1986, pages 676-681, XP002269094 cited in the application Experimenteller Teil, Herstellung von 2-Amino-4-oxy-6-chloropyrimidinen, Seite 680</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2004

Date of mailing of the international search report

24/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

P 03/11844

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BOON W R: "PTERIDINES. PART IV. DERIVATIVES OF 2:4-DIAMINOPTERIDINE AND RELATED COMPOUNDS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1957, pages 2146-2158, XP001153711 ISSN: 0368-1769 page 2150</p> <p>-----</p>	1-22

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 03/11844

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/46

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TRANTOLO ET AL: "Inhibitors of Bacillus subtilis DNA Polymerase III. Influence of Modifications in the Pyrimidine Ring of Anilino- and (Benzylamino)pyrimidines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 29, Nr. 5, 1986, Seiten 676-681, XP002269094 in der Anmeldung erwähnt Experimenteller Teil, Herstellung von 2-Amino-4-oxy-6-chloropyrimidinen, Seite 680</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-22

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICHE ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BOON W R: "PTERIDINES. PART IV. DERIVATIVES OF 2:4-DIAMINOPTERIDINE AND RELATED COMPOUNDS" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1957, Seiten 2146-2158, XP001153711 ISSN: 0368-1769 Seite 2150</p> <p>-----</p>	1-22